

530,481

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際特許 PCT/PTO 06/02/2005

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



Rec'd PCT/PTO 06 APR 2005

(43) 国際公開日
2004 年 4 月 15 日 (15.04.2004)

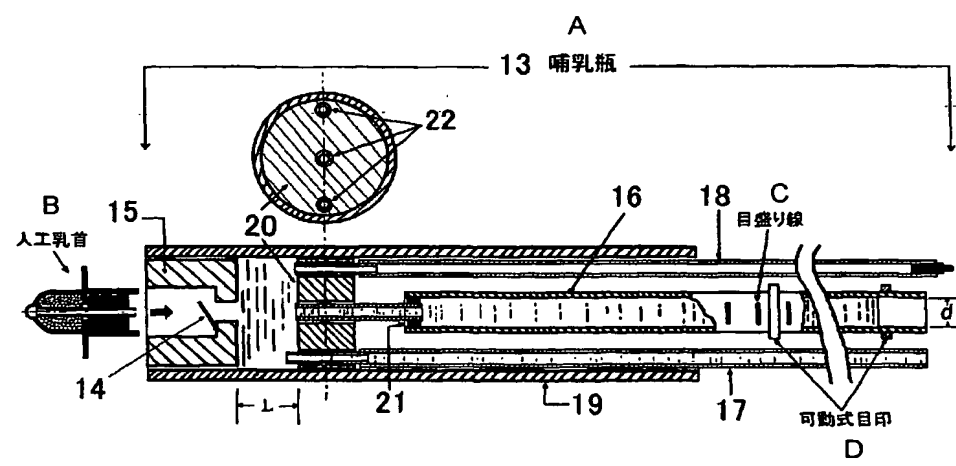
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/030447 A1

- (51) 国際特許分類: A01K 9/00, (72) 発明者; および
A61D 7/00, A61J 9/00, 11/00 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 矢島 昌子 (YA-JIMA, Masako) [JP/JP]; 〒250-0862 神奈川県 小田原市 成田 5 4 0 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012709
- (22) 国際出願日: 2003 年 10 月 3 日 (03.10.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-293275 2002 年 10 月 7 日 (07.10.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治乳業株式会社 (MEIJI DAIRIES CORPORATION) [JP/JP]; 〒136-8908 東京都 江東区新砂 1-2-1 O Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 干場 純治 (HOSHIBA, Junji) [JP/JP]; 〒700-8558 岡山県 鹿田町 2-5-1 岡山大学 Okayama (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
- [続葉有]

(54) Title: ARTIFICIAL NIPPLE FOR EXPERIMENTAL ANIMALS

(54) 発明の名称: 実験動物用人工乳首



A...FEEDING BOTTLE C...CALIBRATION
B...ARTIFICIAL NIPPLE D...MOVABLE MARK

(57) Abstract: It is intended to provide an artificial nipple, whereby a liquid feed or a test solution can be voluntarily and orally given to experimental animals with a need for feeding such as mouse infants, a feeding bottle appropriately usable in combination with the nipple, a device for feeding a liquid comprising them, and a method of feeding a liquid. The artificial nipple is characterized by having a replaceable duct therein and having a structure preventing a liquid from piling up in the nipple except in the nipple tip and the duct, while the feeding bottle is characterized by having a replaceable tube therein.

[続葉有]

WO 2004/030447 A1



OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

規則4.17に規定する申立て:

— USのみのための発明者である旨の申立て (規則 4.17(iv))

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: マウス乳仔等のほ育を要する実験動物に、自発的経口的に液体状の給餌物や試験液を与えることを可能とする人工乳首とその乳首と組み合わせて用いるに適したほ乳瓶、それらを組み合わせた液体供給装置、液体供給方法を提供することを目的とする。人工乳首は乳首内に交換可能な細管部を有し、且つ乳頭部と細管部以外の乳首部分に液体が溜まらない構造を持つことが特徴であり、ほ乳瓶はその中に交換可能な筒状部分を有することが特徴である。

明細書

実験動物用人工乳首

技術分野

本発明は、実験動物に液体状の給餌物や薬液等の試験液を自発的経口的に与える際に好適に用いられる人工乳首とその乳首と組み合わせて好適に用いられるように設計された哺乳瓶、及び先の人工乳首と哺乳瓶からなる実験動物用液体供給装置及びその使用方法に関するものである。

背景技術

医薬品、栄養食品、特定機能性食品等の開発研究や各種の基礎研究において実験動物を用いてデータを取得することは必須の作業となっている。その中でもマウスやラット等の乳仔は人であれば目や耳が開いていない未熟児に相当し、臓器も成熟していないので薬剤等に対する感受性が非常に高くその為精度の高いデータの取得が期待できる。

この乳仔等の哺育を要する実験動物にミルク等を給餌するには胃ゾンデやカテーテルを用いて強制的に消化管内に餌を与える方法が主流となっている。これは研究の目的に合わせてミルクや試験液等を投与する際に投与量や投与間隔等を制御する必要があることから採用されているものと考えられる。しかしながらこれらの方法では、例えば胃ゾンデでは咽頭や食道への擦過傷、カテーテルではその装着に付随する創傷の発生等、生体への侵襲を避けることはできない。その結果、内臓壁の損傷等に伴って生ずる炎症により実験動物個々のデータにばらつきをもたらす可能性が高いものとなる。また特定用途ミルクの開発など実験

動物が自発的にミルクや試験液等を摂取することが研究の目的上必要である場合には強制的な投与方法である胃ゾンデ法やカテーテル法は適用できないという問題点も有していた。またそのような研究目的でない場合でも、体重が3グラムにも満たないマウスやラットの乳仔に胃ゾンデ法やカテーテル法を施行することは、先に述べたように柔らかい咽頭や食道、胃壁をゾンデ針等で損傷してしまう可能性が特に高い。

従って薬剤や未熟児用ミルク等の特定用途ミルク等の開発にマウスやラットの乳仔を用いることは精度の高いデータが期待できる一方でミルクや試験液等をマウスやラットの乳仔に自発的経口的に安全に単回又は繰り返し定量的に投与方法が事実上ないという現状があった。

本発明者らは実験動物に対する液体状給餌物等の投与方法を開発する過程において、既に胃ゾンデ等を用いない実験動物自らの意志で人工の乳首等を介してミルクを飲むことを可能とする実験動物用の自動人工哺育装置を開発し CONTEMPORARY TOPICS in Laboratory Animal Science Vol.35-5, p83-86(1996)に報告している。

その自動人工哺育装置の特徴は人工乳首の構造にあり、乳仔がミルクを飲んでいない時にミルクが漏出しないように人工乳首を2重構造とし、外側の乳首には先端に十字の切れ目を付け、また内側の乳首には側面に4ヶ所のスリットを設けている。さらに口径24～26Gの針先を除いた注射針を乳首に挿入した構造を取っておりそれらの構造の組み合わせによりミルクの漏出防止と流れの制御を行おうとしたものである。

この自動人工哺育装置も本願同様に実験動物が人工乳首に自発的に吸いつき液体状給餌物等を経口的に摂取できるように設計されている。しかしながらこの装置には次のような問題点が残っていた。

1) 先行例の装置は主にラット乳仔を対象としており、より小さなマウス乳

仔を対象とした場合にはその成長に追従できない。

2) この装置では乳仔に対して必要に応じて手持ちでミルクを与えるような形態で簡便に試験液等を与えることはできない。従ってこの装置ではラット乳仔の自発的な意志に従った給餌は可能となったが必要に応じて試験液等を与える等、実験の運用上より細かく制御された形で定期的、定量的に試験液等を与えることは難しい。

3) マウス、ラット等の小動物用の人工乳首としてはこの装置の乳首は構造が複雑すぎる為、乳首間で性能差が出やすく給餌量等が安定しにくい。

先行例人工乳首の複雑な構造は先に述べたように乳首からの液体状給餌物等の漏出を防ぐ為に工夫されたものである。しかしながら給餌量がより安定化してデータの信頼性をさらに上げる為には単純な構造で複製しやすく、且つ性能も優れている乳首とその乳首に適合するように組み上げられた実験動物用の液体供給方法やその為の装置が求められていた。

発明の開示

そこで、本発明者らは実験動物、特にマウス乳仔等の非常に小さく目や耳が閉じた状態の実験動物を対象とした場合でもよくコントロールされた状態で自発的経口的に液体状の給餌物や試験液を与えることができる人工乳首とその人工乳首と組合わせて用いるに適した哺乳瓶を作り上げることで、母乳哺育に近い形で実験動物に液体状の給餌物や試験液を定期的に且つ定量的に与えることを可能とする実験動物用液体供給装置とその使用方法の開発を企画した。その人工乳首や液体供給装置及び液体供給方法に求められる技術的課題は次のAからDにまとめることができる。

A. 液体状給餌物等の出具合の調節：実験動物はマウス乳仔等の非常に小さな個体からフェレット、ウサギ等の大きさの個体までを対象とする。そのため液体状給餌物等の出具合を実験動物の大きさやその状態に応じて精度よく

調節する必要がある。例えば液体状給餌物等が出すぎると肺に入って肺炎を起こし、出にくいと直ぐ飲むのを止めてしまう。また研究目的によって液体状給餌物等の成分を変化させる必要がある場合には給餌物等の粘度等が変わる場合があり、その場合、給餌物等の流動性が変化するのでその点にも対応できるようにする必要がある。

B. 胃及び腸内への空気の貯留の防止：実験動物としてもっともよく用いられるマウス、ラット等のげっ歯類を対象とした場合、マウス、ラットは胃の解剖学的な位置関係からヒトの様にはゲップをすることはできない。従ってマウスやラットが液体状給餌物等を吸飲する際に空気が入ると、胃及び腸内に空気が貯留し、ほとんど死に至るという問題がある。またげっ歯類は切歯が永久的に伸びるので、切歯がある程度伸びると（10日令前後）切歯が邪魔となり乳首と唇間に隙間ができやすくなり、給餌や試験液の投与時に空気を同時に吸い易いという特徴を持っている。従ってこれらの問題にも対応可能な人工乳首が求められる。

C. 液体状給餌物等の供給量の把握：研究目的のためには液体状給餌物等の供給量を正確に把握する必要がある。そして供給量は実験動物個体ごとに把握する必要があり、またその把握は給餌作業中に簡単に行う必要がある。

D. 人工乳首がより単純な構造であること：人工乳首の構造は非常に小さな乳首にも適用し易く、データ比較の観点からも乳首個々の造作のばらつきが出来うる限り少なくなる様、単純でありながら且つ良い性能を与える構造が求められる。

Aについては第一に人工乳首内部に交換可能な細管を入れる構造としておき求める流量に応じて内径の異なる細管に交換することで液体状給餌物等の流量のコントロールを可能とした。さらに細かく流量をコントロールする必要がある場合は哺乳瓶に目盛り付きのチューブを付けその中に入れる液体状給餌物等の高さ（落差）によって流量を微調整できるようにした。

また、第二に乳首内をシリコンゴム、イソpreneゴム、スチレン-イソpreneゴム等やそれらをスポンジ状とした弾力性のある部材で満たすか乳首外壁と一体となって形成し、液体状給餌物等が乳頭部と細管部以外の乳首部分に溜まらない構造とした。この際、乳首外壁と一体となって形成する場合は弾力性のある部材を満たさずに内部に空洞を有していても良い。これらの構造は乳仔が乳首をくわえた際や吸引をした際に乳首が潰れて一度に多くの液体状給餌物等が出ないようにする為である。これにより乳首を2重構造とする必要がなくなり、乳首の構造が単純化することでDの課題を達成することにつながった。

さらに液体の漏出防止と流量の制御をより確実にするため、人工乳首に組み合わせて用いる哺乳瓶にその内部を閉鎖系として内圧をコントロールすることで液体の吐出量をコントロールする機構を用意した。具体的には乳仔が一回に飲む液体の予想量より2、3割容量の少ない液量調整用チューブを哺乳瓶に付けた。この液量調整用チューブは乳仔の吸飲に際してほとんど抵抗なくつぶれるようになっており、乳仔の吸飲動作に影響を与えることはない。液量調整用チューブがつぶれると液体の供給は止まるがその状態で哺乳瓶外部にさらに設けた加圧用チューブに手指等で圧をかけて液量調整用チューブを膨らますことができるようになっており、膨らませた容量分の液体をさらに飲ませることが可能になっている。

乳仔が飲むことを止めた時に手指での加圧を止めると哺乳瓶内は陰圧となって液量調整用チューブは再びつぶれ液体の流出を止めることができる。これによって乳仔個々の吸飲量に対応した液体を供給することと液体の漏出防止を同時に実現することができる。

また、加圧用チューブを利用して乳仔の吸飲の開始を促すことも可能である。即ち乳仔は口の中に乳首が入った時点ではなくミルク等が入ったことを感じて吸飲を開始するので加圧用チューブに僅かの圧をかけて乳首から少

量のミルク等を出すことで乳仔が吸飲を開始するまでの時間を短縮することができる。

以上のような構成とすることで液体状給餌物等は流量が制御された形で哺乳瓶中から細管を経て人工乳首内から直接実験動物の口の中に供給されることとなる。すなわち液体状給餌物等の流量はまず細管の内径によってコントロールされる。次いで乳首内に液体が溜まらない構造が加わることにより実験動物の吸飲動作に伴う不整な液の漏出が低減される。またさらに哺乳瓶を閉鎖系として吸飲に伴って哺乳瓶内が陰圧となる機構を追加することで液体の供給量をより細かくコントロールすると共に液体の漏出の防止を確実にすることができる。

本発明で哺乳瓶中に逆止弁を付けた場合には人工乳首側にそのような構造を要さないで人工乳首の構造がより単純化され、その製造、交換、洗浄等が容易となる。ただし、人工乳首側に逆止弁を付けた場合でも本発明の実施に問題を生じる訳ではない。この場合は哺乳瓶側の逆止弁は不要となるがDの課題に関して人工乳首の製造面、製造コストの点を考慮した場合、哺乳瓶側に逆止弁がある態様がより好ましい態様であると言える。

B 胃及び腸内への空気の貯留を防止するためには乳首をいかに乳仔等の口に適合させるかが重要となる。人工乳首を用いた場合、乳仔は舌と硬口蓋で陰圧を作り液体状の給餌物を飲み込んでいることが確認されている。しかしながら例えばげっ歯類では、乳仔が10日令程度になると切歯が長く伸び、それが邪魔になって空気も一緒に飲み込んでしまうことが判明した。そこで切歯が邪魔にならないように乳首を乳仔の成長に従って大きくすることによって人がストローで液体を吸うように陰圧を舌と硬口蓋（唇）でつくることが容易にし、空気が入ることを防いだ。実験動物がげっ歯類ではない場合は（例えばフェレット）乳首の大きさだけでなくその動物の口の形状に合わせて乳首の形状も変更しなければならない場合も出てくる。しかしながらその

場合も乳首部分に液体が溜まらない構造とすることが重要であり、またそのような構造のため乳首の形状の変更にも柔軟に対応することが可能となっている。

C 液体状給餌物等の摂取量の把握は哺乳瓶中に目盛り付き筒を装着することによって実現した。また目盛りに加えて筒には移動可能な目印を付けた。この移動可能な目印は複数の乳仔に連続して液体状給餌物を摂取させる場合に液線に合わせて目印を移動させて摂取量の把握に用いたり、液を哺乳瓶に注入する際の最大液量線を示したりすることに利用することができる。さらに実験動物の大きさに応じてその筒径を選択できるように筒自体を交換可能な構造とした。そのような構造としたことに加えて筒交換の為のスペーサーも別途用意した。

D Aに記載したように乳首部分を弾力性のある部材で充填するか又は弾力性のある部材で一体的に形成し、乳頭部と細管部以外の乳首部分に液体が溜まらない構造としたことは、人工乳首の構造を単純化しただけでなく、実験動物が乳首を噛んだ際等の液の漏出を防ぐという課題にも有効であった。

以上の解決手段により、本発明者らは実験動物特にマウスやラット等の乳仔に液体状の給餌物等を自発的経口的に与える際に好適に用いられる人工乳首とそれを好適に用いられるように設計された哺乳瓶、及び先の人工乳首と哺乳瓶からなる実験動物用液体供給方法及びその装置を確立し、提供することを可能とした。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の好ましい実施形態について図1, 2, 3, 4を参照しながらより詳細に説明する。

図1は本発明の人工乳首を示している。図において、01は人工乳首要部でシリコンゴム外壁とシリコンスポンジもしくはそれら弾性体で一

体的に形成された乳首と乳頭部分であり、02及び02'は哺乳瓶との接合部を示す。

03の乳頭部分には06で示される切れ込みもしくは06'の孔が設けられており、動物の吸引動作に伴って液体を供給するようになっている。06の切れ込みの場合は動物の吸引動作の強さによって孔径を変えることと同等の効果があるので本発明の人工乳首に、より好適に用いることができる。

07で示される細管は対象とする実験動物、その日令、液体状給餌物等の粘度等を考慮して適宜内径の異なるものを装着する。例えば注射針の径で記すと25G-27G等の径であり、それによって液体状給餌物等の出具合を調整することができる。また細管の長さは乳首の大きさにより異なるが例えば10mm～14mmとなっている。

細管の材質は内径を維持できる部材を用いれば良く、送液用途に用いられる硬質の管状部材から適宜選択すればよいが通常注射針として用いられるステンレス管が好適に用いられる。

このように細管の径を変更することができるので本発明の適用可能な液体状給餌物等は、水、各種水溶液、輸液組成物等の粘度の低いものから、実験動物用ミルク、経腸栄養剤などの粘度の高いものまでを適宜使用することができる。

05の乳首部分にシリコン外壁を用いる場合にはその外壁の厚さは0.1～0.4mm程度を用いる。その内部は乳頭部分を除き04のようにシリコンスポンジ等の弾力性のある部材で満たすようにする。このように乳頭部分と細管部以外の乳首部分を弾力性のある部材で充填しておくこと等で液体の溜まらない構造とするのは乳首に液体状給餌物等が溜まっていると実験動物が乳首を噛んだ際に乳首が潰れて一度に多くの液体が出てしまうことが問題となるためである。また、液体が溜まらない構造と

することは液の漏出を防ぐという利点も有する。この際に用いられる弾力性のある部材はそれ自体に吸湿性がなく通常食品容器等に適用することのできるものであればよく、シリコン以外の材質でもスポンジ状の構造にすることで弾力性を与えることのできる部材や高分子ゴム類等を用いることができる。

また人工乳首を複数回使用する場合には外壁、充填物共に加熱殺菌後も用いることが可能な材質が好ましく、例えばイソプレン、シリコン、スチレンブタジエン共重合体等のゴムやそれらをスポンジ状としたものを選択することができる。中でも発泡シリコンは適宜な弾力の調整を行うことが容易であり充填物として好適に用いることができる。また、人工乳首を複数回使用しない場合にはラテックスゴムも動物の吸い付きが良いなど乳首部分に用いる材質として優れた点を有している。

液体状給餌物等が逆流するのを防ぐためには逆止弁を配置する必要がある。逆止弁を人工乳首側に取り付ける場合は図11に示すように哺乳瓶との接合部分に12のシリコンゴム等の基材と共に配置する。逆止弁の材質はシリコンをはじめエラストマーやポリプロピレン、あるいはそれらの混成物等、乳首部分に用いる弾力性のある部材と同等かそれらに比べて適度な硬さを有する材質を用いるとよい。

その他、08はシリコンゴム等で形成された細管の支持部を示し07の細管の径に応じた物が使用される。09はフランジ状となっている乳首部分の基部を示し、哺乳瓶に接合した際に人口乳首を固定する役目を持っている。また10は07の細管の径が変動した場合に対応できるように設けられた遊びの部分を示す。

図4に示すマウス用とラット用の各4つの人工乳首は乳首部分の大きさが小、中、大、大大と異なった大きさに作られており実験動物の日令や大きさに応じて適宜選択して用いるようになっている。つまり常に実験動物の口の

大きさに適合した人工乳首を哺乳瓶に装着することにより給餌時等の空気の吸い込みを防止することができる。尚、図4に記載した数値はあくまでも参考値でありこの数値に限定されるものではない。

このように本発明では人工乳首を動物の大きさや場合により動物の口の形状に合わせて用意することが可能である。このことは本発明法の特徴の1つとなっている。このため本発明では実験動物として、マウス、モルモット、ラット等だけでなくウサギ等の比較的大型の実験動物やイタチ科のフェレット等のげっ歯類とは口の形状の異なる実験動物も対象とすることができる。

本発明の哺乳瓶部分はその一形態として図2の14に示すように逆止弁を有している。この哺乳瓶を先の逆止弁を持たない図1の人工乳首と組合わせた場合、より優れた特徴を本発明品は持つことができる。つまり、人工乳首の構造を簡略化することができ、人工乳首自体の製造が容易となる。それに付随して大きさの異なる乳首を用意することが容易となり各種の目的に適合した哺育条件の変更がその条件に合った人工乳首に交換するだけで実現するという本発明の目的により適ったものとなる。さらに人工乳首の洗浄再生が容易になるといった利点も有する。しかしながら人工乳首自体の大きさが比較的大きな場合などその製造や取り回しに特段の問題点がない場合は先に述べたように図11のように人工乳首側に逆止弁がある構成でも本発明の実施になんら問題はない。

さらに本発明品は図2の16に示すように哺乳瓶内に交換可能な筒状構造を有することでさらに次の優れた特徴も具備するものとなっている。

つまり筒が交換可能なためマウスからラット程度に動物の大きさが変わってもスペーサー21を介して筒を交換することで哺乳瓶本体はマウスとラットで共通のものをを用いることができる。またいくつかの径のスペーサーを用意しておけば各種の径の筒を1つの外壁19を持つ哺乳瓶に接合することが可能となる。

さらに筒に目盛りを付けた場合には実験動物が実際に液体状給餌物等を摂取あるいは投与された量を1匹ずつ容易に計量することができる。この際、図2の16に示すように筒自体に目盛り線を記入しておくことに加えてシリコンゴムや各種樹脂等で作られた可動式の日印を取り付けておき乳仔個々の給餌量に応じて可動式目印を移動することで液体状給餌物の摂取量をより正確に計量することができる。この可動式目印は例えばリング状に形成し必要数を筒にはめ込んで用いる等すれば良い。

先の筒の材質としては内容を確認できる程度の透明性と計量が可能な程度の硬度をもつ部材であればよく、例えば通常注射筒に用いられる部材であるガラス、ポリプロピレン、ポリカーボネート、メチルペンテン樹脂あるいはシリコンゴム等も用いることができる。

筒が哺乳瓶と接合する部分の筒側の内径 d を哺乳瓶の挿入口に一致する径とすれば筒を容易に交換することができる。この場合はスペーサー21は不要となる。 d は液量の確認の観点や動物の給餌物等の摂取量等に応じて設定する。一例を挙げるとマウスの場合は d が3mm程度の筒を用いるとよい。

また図2の15に示す人工乳首接合基部や20の細管支持部はシリコンゴム等で形成され、取り外し可能な構造となっている。その為哺乳瓶の洗浄、修理はもとより、実験動物に応じて各部のサイズや材質を変更する際もそれを容易に行うことができる。

その他、18は空気抜きと哺乳瓶の洗浄を兼ねた管を示し、17は液体状給餌物等を導入するための管を示している。これらの管の材質は先の筒と同様のものを用いることができる。また22は接合用の管で筒等の脱着を容易にするものでステンレス管等が用いられる。

図213に示す哺乳瓶本体の各部の長さは使用法や目的に応じて適宜

変更すれば良い。例えば図 2 中 L の長さはマウス乳仔の場合 100 mm 程度となるが動物のミルク等を飲む能力が高い場合はより大きく取るように設計するとよい。

また本発明の哺乳瓶部分はその実施態様の一つとして図 3 に示す流量の微調整機構を有している。流量の微調整機構は図 2 の哺乳瓶に乳仔が一回に飲む液体の予想量より 2、3 割容量の少ない液量調整用チューブとそれとは別に加圧用チューブを取り付け哺乳瓶内を閉鎖系とし、先の 2 つのチューブで内圧を調整することで乳仔の吸飲量に合わせた液体の供給と液体の漏洩防止、さらに吸飲開始の促進を合わせて実現した。

つまり乳仔が人工乳首を口に含んだ段階でミルク等を給餌する際にまず加圧用チューブに手指等で軽く圧をかけることで人工乳首乳頭からミルク等が僅かに出て乳仔の吸飲行動が促進され速やかに吸飲が開始される。この機構により乳仔の自発的な吸飲開始までの待ち時間を大幅に短縮することができる。吸飲が進むと哺乳瓶内が陰圧になる。その際液量調整用チューブが図 3 に示す状態 A から状態 B となりミルク等の供給が止まる。この時点で乳仔にさらに吸飲行動が見られたら加圧用チューブを手指で押して液量調整用チューブを状態 C にすることで再び吸飲が可能となる。再度の吸飲によって液量調整用チューブが再び状態 B となり液の供給が停止する。この機構により乳仔個々の吸飲量の違いに細かく対応することができ、また液の漏出の防止をより確実にすることができる。続けて別の乳仔に給餌する際には哺乳瓶を一旦開放系にして液量調整用チューブを状態 A に戻せば良い。

以上を実現するため液量調整用チューブは乳仔の吸飲に影響を与えないよう抵抗無く潰れるよう厚みが設定されている。材質がシリコンゴムの場合その厚みは例えば約 0.05 mm でこの厚みは形状が維持できるぎりぎりの厚みとして選択されたものである。一方、加圧用チューブ及び接続用チューブは乳仔がミルク等を飲んだ際の陰圧ではチューブが潰れない厚みに設定すれば良い

がシリコンゴムの場合その厚みは例えば0.5mm程度が用いられる。

加圧用や接続用チューブの材質は先の機能を実現でき加熱殺菌処理に耐える材質であれば良く例えばイソpreneゴム、ポリプロピレン等を用いることもできるが材質によって必要な厚みが異なってくことに留意しなければならない。これらのチューブの接合はチューブの交換等を考慮して加熱滅菌可能なステンレス管等を介して行っておくとよい。また目盛り付き筒同様スパーサーを用いれば各種の径のチューブ交換が容易となる。

以上述べたような優れた特徴を持ち、特に人而言えば未熟児に相当する哺乳期のマウスやラット等の実験動物に自発的・経口的に液体状給餌物等を与えることを可能とし、また手持ちにより定期的定量的に液体の供給が可能な実験動物用液体供給装置はこれまでなく、本発明により初めて実現したものである。以上のように本発明の人工乳首、その人工乳首を用いるに適した哺乳瓶、人工乳首と哺乳瓶からなる実験動物用液体供給装置、及び先の装置において人工乳首を実験動物の状態に合わせて交換する実験動物用液体供給方法は多くの優れた特徴を有している。

以下に本発明の有効性を試験例を基に説明するが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

(試験例1) マウス用人工乳首及び哺乳瓶を使用したマウスの人工哺育；
乳仔の自発的哺乳による成育の実現

試験方法； BALB/Cマウスを自家繁殖させ自然出産後、1日令から本発明のマウス用サイズ小の乳首と哺乳瓶を用いて人工哺育を開始した。人工哺育用の哺育ケージは市販のホットカーペット上で保温した。保温ケージ内に竹籠を入れ、中にチップを敷いて仔マウスを入れた。竹籠の外側のチップは常に湿り気を保つよう時々注水した。人工哺育開始の前には仔マウスを親から3-4時間離しておいた。人工乳は市販のイヌ用ミルクを温湯10 mlに3.8 g 溶か

して調製した。該ミルクをポンプで人工乳首をセットした哺乳瓶の中に導入後、温水を還流しながら保温中の銅管に哺乳瓶をさしこみ約 3—5 分間加温した。加温は各乳仔に哺乳させる前には必ず、また必要に応じて随時行った。ミルクは朝 8 時頃から夜 10 時頃までの間に 5—6 回、10 日令以後は 4—5 回授乳させた。ミルクの摂取量は、授乳の前後で哺乳瓶中の筒内のミルクの減少量（筒の長さ：cm）を測定することおよび哺乳前後で仔の体重を量ることにより行った。人工乳哺育仔では、夜 10 時頃から翌朝 8 時ころまでの授乳を行わなかった。人工哺育を開始した乳仔は群飼いし、以後一度も母獣哺育には戻さなかった。排尿および排便は必要に応じて日に数回膀胱の上腹部と背部を同時に軽く圧迫することにより行った。母乳哺育群の乳仔は母獣と同一の通常ケージ内で通常通りに飼育した。

実験結果：結果を図 5 に示す。

人工哺育仔は成長率においては母乳仔に劣っているものの本発明品を用いた結果、人工乳を給餌時に自発的に摂取し続け、1 匹の脱落もなく成長することが確認された。

（試験例 2） 胃ゾンデの代わりに本発明品を用いて一定量の試験液を経口投与し、本発明法による試験液投与がマウス乳仔の成育に与える影響を検討。試験方法；日本 SLC から妊娠 12 日目の BALB/C マウスを 3 腹購入し、クリーンキャップをかぶせたステンレスケージ内で自然出産させた。生後 24 時間以内に仔を親毎に 2 群に分け、それぞれの親からの仔が均等に含まれるように組み合わせて、2 匹の親にそれぞれ仔の総数が 8 匹ずつになるように哺育させた。今実験で用いた試験液は以下のようなものである。即ち 0.5%-フラクトオリゴ糖-0.2M-スクロース水溶液を試験液として用いた。この試験液を滅菌した先細のチップを接続したディスポーザブル注射器を用いて本発明のマウス用哺乳瓶に充填し、50℃のインキュベーターに 4 分間保温した。マウス乳仔は、

生後1日目と2日目に親から離し、43℃の水槽に浮かべたプラスチックケージに2時間保温しておいた。マウス乳仔へ試験液を本発明のマウス用小サイズ人工乳首を用いマウス用哺乳瓶の目盛りで0.7 ml(約50 μ l)飲ませたところで、直ちに乳首を口から離した。その後0.2M-スクロース水溶液を同上量飲ませた。こうすることにより、飲用試験液量を正確に決めることが出来た。対照群には、0.2M-スクロース水溶液を同様の方法で飲ませた。試験液投与後、マウス乳仔はただちに母獣（里親）のケージに戻した。

実験結果 乳仔の生育曲線を図6に示す。本発明品を用いて試験液を経口投与したマウス乳仔は順調に生育した。

経口的に薬剤等を投与してその影響を検討する実験系として胃ゾンデ法やカテーテル法の実施が難しいマウスやラット乳仔等の実験動物を対象とした場合でも本発明品が該実験系に有効に用いられることが確認できた。

産業上の利用可能性

以上、試験例の結果等から、本発明の人工乳首、その人工乳首と用いるに適した哺乳瓶、人工乳首と哺乳瓶からなる実験動物用液体供給装置、及び先の装置において人工乳首を実験動物の状態に合わせて交換する実験動物用液体供給方法により、実験動物による自発的な液体状給餌物等の摂取が行われ、これまではほとんど不可能であった人であれば目や耳が開いていない未熟児に相当するマウス乳仔等の母乳哺育によらない人工哺育が可能となった。また本発明により自発的経口的にマウスやラット等の乳仔に対して各種の試験液を投与することが可能となったことから、薬剤等に対する感受性が高いために実験系として有用性が高いにもかかわらずこれまでは得ることができなかった哺育期の動物を対象とした自然な形での経口投与による各種の試験液の効果の有無を評価することが可能となり、従来無い新たな薬剤や未熟児用

乳児用食品等の開発が可能となった。

図面の簡単な説明

図 1 は本発明の人工乳首を示す断面図である。

図 2 は本発明の哺乳瓶を示す部分断面図である。

図 3 は哺乳瓶の内圧をコントロールする機構を示した断面図である。

図 4 は人工乳首を実験動物の大きさに応じて変化させる例を示す図である。

図 5 は本発明品を用いてマウス乳仔を人工哺育した試験例の結果を示す図である。

図 6 はマウス乳仔に試験液を自発的に経口投与した試験例の結果を示す図である。

請求の範囲

1. 乳首内に交換可能な細管部を有し、且つ乳頭部と細管部以外の乳首部分に液体が溜まらない構造を持つことを特徴とする実験動物用人工乳首。
2. 液体が溜まらない構造が乳首部分を弾力性のある部材で充填すること又は弾力性のある部材で乳首外壁と一体となって形成することで成されている請求項 1 記載の実験動物用人工乳首。
3. 哺乳瓶との接合部分に逆止弁を有する請求項 1 又は 2 に記載の実験動物用人工乳首。
4. 請求項 1 から 3 の人工乳首と共に用いられる哺乳瓶であって、哺乳瓶中に交換可能な筒状部分を有することを特徴とする実験動物用哺乳瓶。
5. 筒状部分に計量用の目盛り及び／または可動式の日印をつけたことを特徴とする請求項 4 に記載の実験動物用哺乳瓶。
6. 逆止弁を有する請求項 4 又は 5 に記載の実験動物用哺乳瓶。
7. 実験動物が所定量又は任意量の液体を飲む事で哺乳瓶中の内圧が陰圧となって液体の流れが止まる機構を有する請求項 4 から 6 に記載の実験動物用哺乳瓶。
8. 実験動物が所定量又は任意量の液体を飲む事で哺乳瓶中の内圧が陰圧となって液体の流れが止まり、その時点で哺乳瓶外部から圧を加えることによってさらに実験動物が液体を自発的に飲むことが可能となる機構を有する請求項 7 に記載の実験動物用哺乳瓶。
9. 請求項 1 から 3 に記載の人工乳首から選ばれるいずれかひとつの人工乳首を請求項 5 から 8 に記載の哺乳瓶から選ばれるいずれかひとつの哺乳瓶に装着して用いることを特徴とする実験動物用液体供給装置。
10. 請求項 9 に記載の実験動物用液体供給装置において、実験動物の大きさや種類に応じて人工乳首の大きさ及び／又は形状を変化させることを特徴とする実験動物用液体供給方法。

图 1

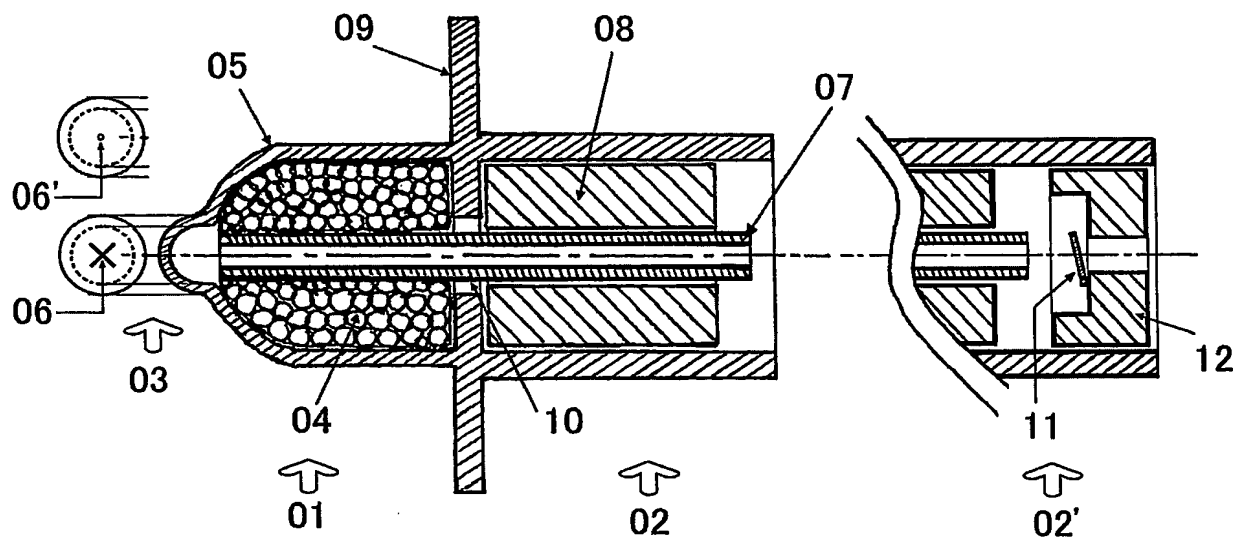


图2

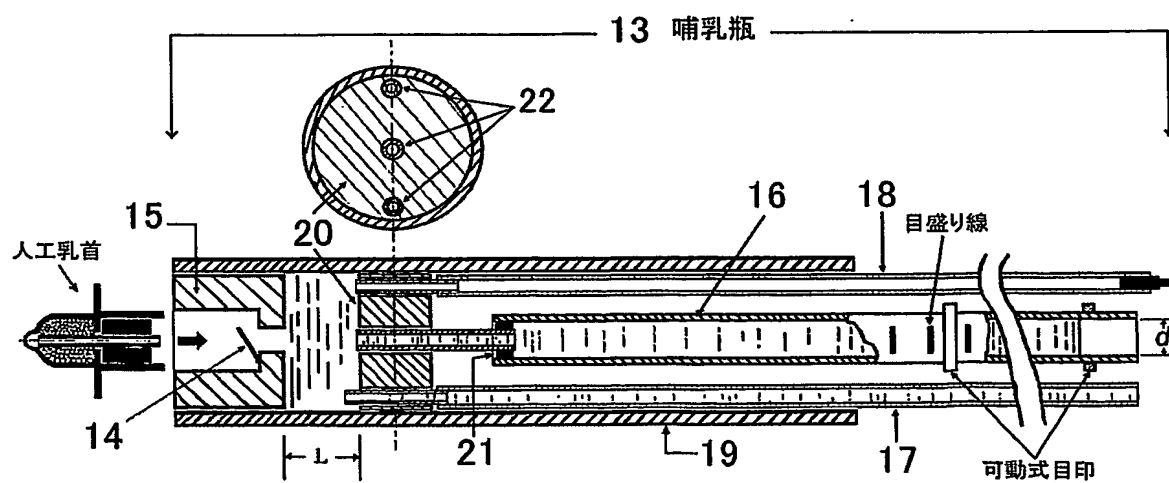


図3

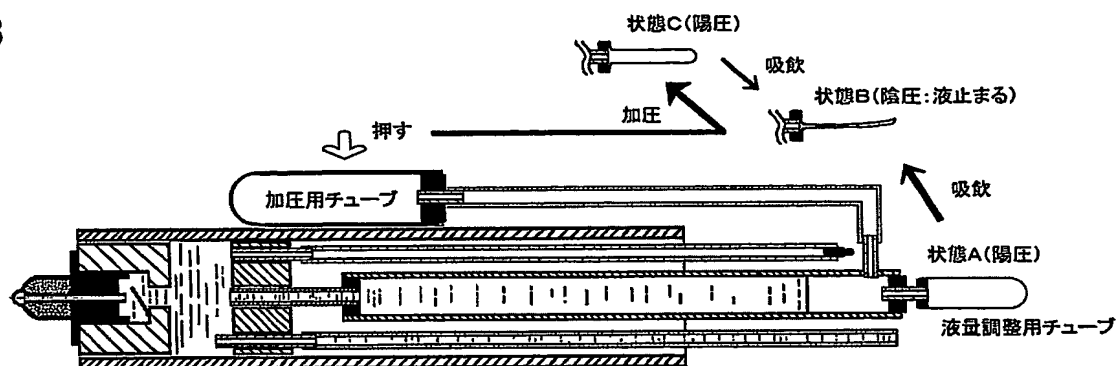
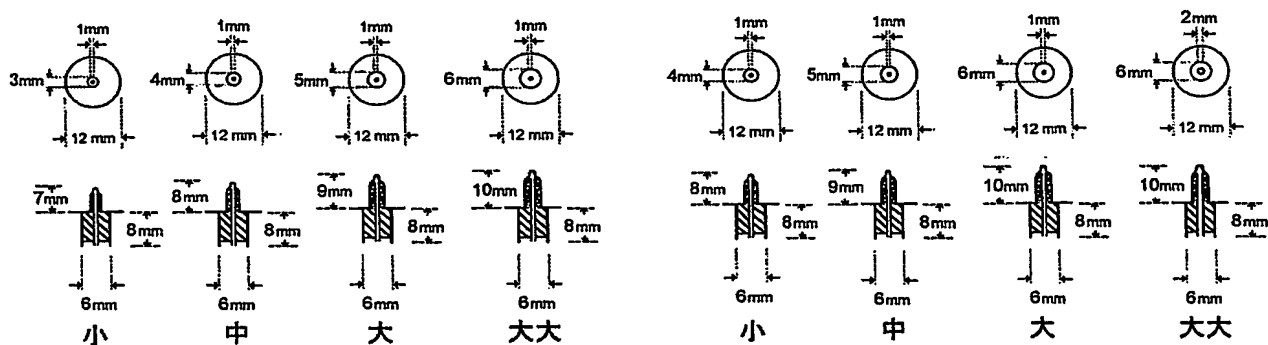


図4



3/3

図5

母乳仔と人工哺育仔の体重推移

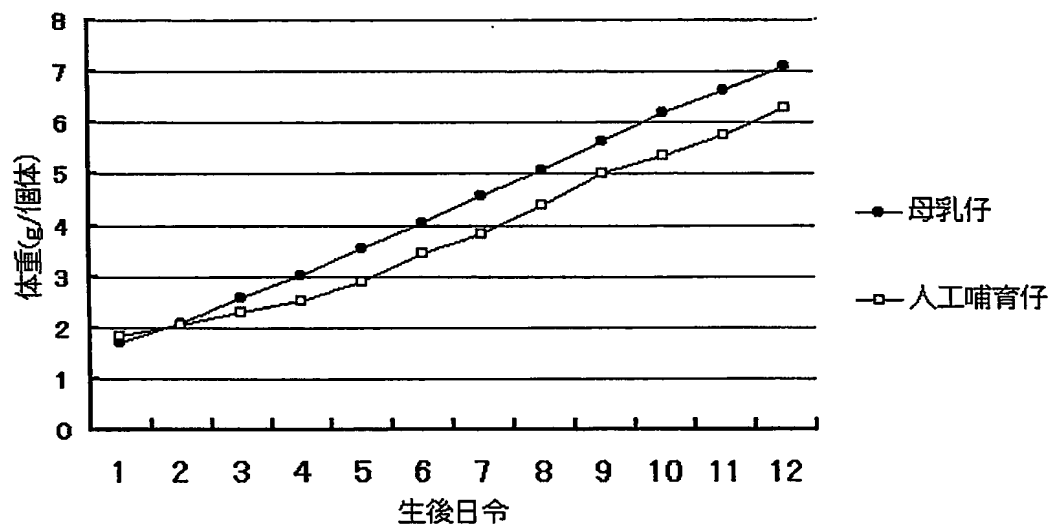
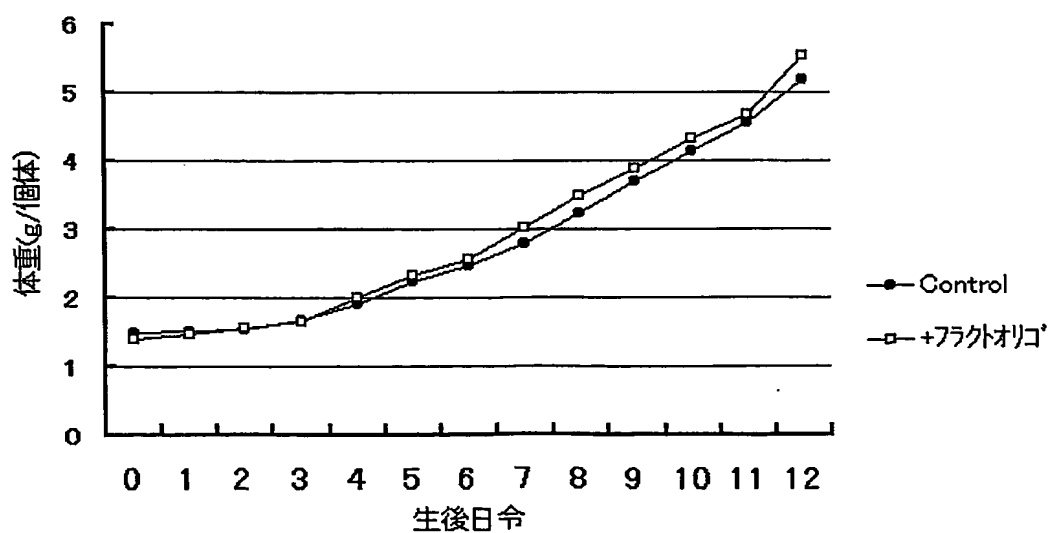


図6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/12709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A01K9/00, A61D7/00, A61J9/00, A61J11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A01K9/00, A61D7/00, A61J9/00, A61J11/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2001-299877 A (Pigeon Corp.), 30 October, 2001 (30.10.01), Full text; all drawings (Family: none)	1-3 9, 10
X	JP 63-24948 A (Koichi NAKAJIMA), 02 February, 1988 (02.02.88), Full text; all drawings (Family: none)	1, 2 9, 10
X Y A	JP 3004319 U (Hoki YO), 15 November, 1994 (15.11.94), Full text; all drawings (Family: none)	4 6-10 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not	understand the principle or theory underlying the invention
considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
"E" earlier document but published on or after the international filing	considered novel or cannot be considered to involve an inventive
date	step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
cited to establish the publication date of another citation or other	considered to involve an inventive step when the document is
special reason (as specified)	combined with one or more other such documents, such
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	combination being obvious to a person skilled in the art
means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later	
than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
06 January, 2004 (06.01.04)

Date of mailing of the international search report
20 January, 2004 (20.01.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12709

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 56-104668 A (Hiroshi SATO), 20 August, 1981 (20.08.81), Full text; all drawings (Family: none)	6-10
Y	JP 2710027 B2 (Yoichi TAKEUCHI), 10 February, 1988 (10.02.88), Full text; all drawings (Family: none)	7-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A01K9/00, A61D7/00, A61J9/00, A61J11/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A01K9/00, A61D7/00, A61J9/00, A61J11/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2001-299877 A (ビジョン株式会社), 200 1. 10. 30, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-3 9, 10
X	JP 63-24948 A (中島幸一), 1988. 02. 0 2, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1, 2 9, 10
X Y A	JP 3004319 U (楊 鋒輝), 1994. 11. 15, 全文, 全図 (ファミリーなし)	4 6-10 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 01. 04

国際調査報告の発送日

20. 1. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

坂田 誠

2B

9318

電話番号 03-3581-1101 内線 3235

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 56-104668 A (佐藤 博) , 1981. 08. 20, 全文, 全図 (ファミリーなし)	6-10
Y	JP 2710027 B2 (武内洋一) , 1988. 02. 10, 全文, 全図 (ファミリーなし)	7-10